

Forebygging av sekundærtilfeller av hepatitt A

- er gammaglobulin eller vaksine best egnet?



Obligatorisk oppgave

Kirsten Voigt og Elin Ileby Nakstad



Universitetet i Oslo

Medisinsk Fakultet, Kull V01

1. Innhold

1. Innhold

2. Abstrakt

3. Innledning

4. Problemstilling

5. Metode

- 5.1 Innledning
- 5.2 Litteratordatabaser
- 5.3 Søkestrategi
- 5.4 Søkekriterier
- 5.5 Praktisk gjennomføring
- 5.6 Kvalitetssikring

6. Resultater

- 6.1 Liste over alle inkluderte artikler
- 6.2 Studienes metodebruk
- 6.3 Studienes hensikt
- 6.4 Studienes resultater

7. Diskusjon

- 7.1 Søkestrategi
- 7.2 Studienes kvalitet og svakheter
- 7.3 Studienes bruk av statistikk
- 7.4 Studienes resultater og konklusjoner

8. Konklusjon

9. Litteraturliste

10. Vedlegg

Forsidebilde: Skjematisk tegning av Hepatitt A viruset (HAV). Dette er et enkeltrådet RNA virus som er et av de minste (27 nm) og strukturelt enkleste av de animale RNA virusene. Kilde: Bayer Hepatitis Manual - www.labnews.de/en/specials/hep/h_a/ha_classi.php

2. Abstract

The hepatitis A virus (HAV) is endemic in several parts of the world. Persons travelling home shedding the virus, or the spread of contaminated food or water, are main reasons for the reported outbreaks in western countries during the last decades. Since 1992 there has been an effective vaccine available. Administered with a subsequent booster dose (within 6-12 months), the vaccine provides sufficient immunogenicity in almost 100% of persons. In the period 1945-1992 only immunoglobulin derived from human serum was available as primary prophylaxis in some countries.

Vaccine is proved to be efficient in securing lasting immunity. To what extent it can be used as secondary prophylaxis is debated. Our work with this article was defined in two questions;

A) Is passive immunisation with immunoglobulin, active immunisation with inactivated vaccine, or both in combination useful ways of providing people with sufficient anti-HAV titers?

B) Is inactivated vaccine more useful than immunoglobulin in preventing secondary cases of hepatitis A ?

To answer our questions we performed a study of available literature. We identified relevant articles through a systematic search in available databases. Randomised controlled trials were evaluated using a set of quality focused questions. Other types of articles were identified by a combination of systematic search in Medline and identification of key articles and their references.

Our findings were that all three therapies are useful (question A). Administration of immunoglobulin gives a fast response but this is short-lasting. Inactivated vaccine gives 100% successful immunisation when administered correctly and followed by a booster dose. A combination of the two also provides sufficient anti-HAV-titers. For question B) we found that no studies have compared vaccine and immunoglobulin in preventing secondary cases. Vaccine seems quite effective, but some cases of secondary cases have been reported. Immunoglobulin is probably effective in the short term, but gives no lasting immunity.

We conclude that for healthy persons indentified within 7 days from exposure, vaccine alone can be given to prevent the development of clinical disease. Age above 50 years, delay in treatment or when persons suffer from chronic disease, immunoglobulin should be used to ensure fast and sufficient protection. The theoretical combination of both vaccine and immunoglobulin is propably to expensive to be used in most parts of the world, but is a valid choice in wealthy countries. In developing contries the focus should probably be on providing vaccination as fast as possible to prevent the development of secondary cases.

3. Innledning

I 1947 beskrev MacCallum to ulike former for hepatitt, som senere er betegnet hepatitt type A og hepatitt type B¹. Hepatitt A virusets struktur ble identifisert av Feinstone og medarbeidere i 1973² og de påfølgende år ble det gjort en stor forskningsinnsats for å utvikle vaksine mot viruset.

Selv om hepatitt A i vår del av verden i dag hovedsakelig assosieres med reisesykdom er viruset i mange land årsak til epidemier. Med øket levestandard og bedre hygieniske forhold er antallet smittede barn i utviklingsland blitt redusert de siste tiårene. En lite påaktet konsekvens av dette er at en stor del av befolkningen i enkelte underutviklede land ikke lenger har antistoffer mot viruset³. Risikoen for utbrudd av store epidemier kan derfor være enda større enn før.

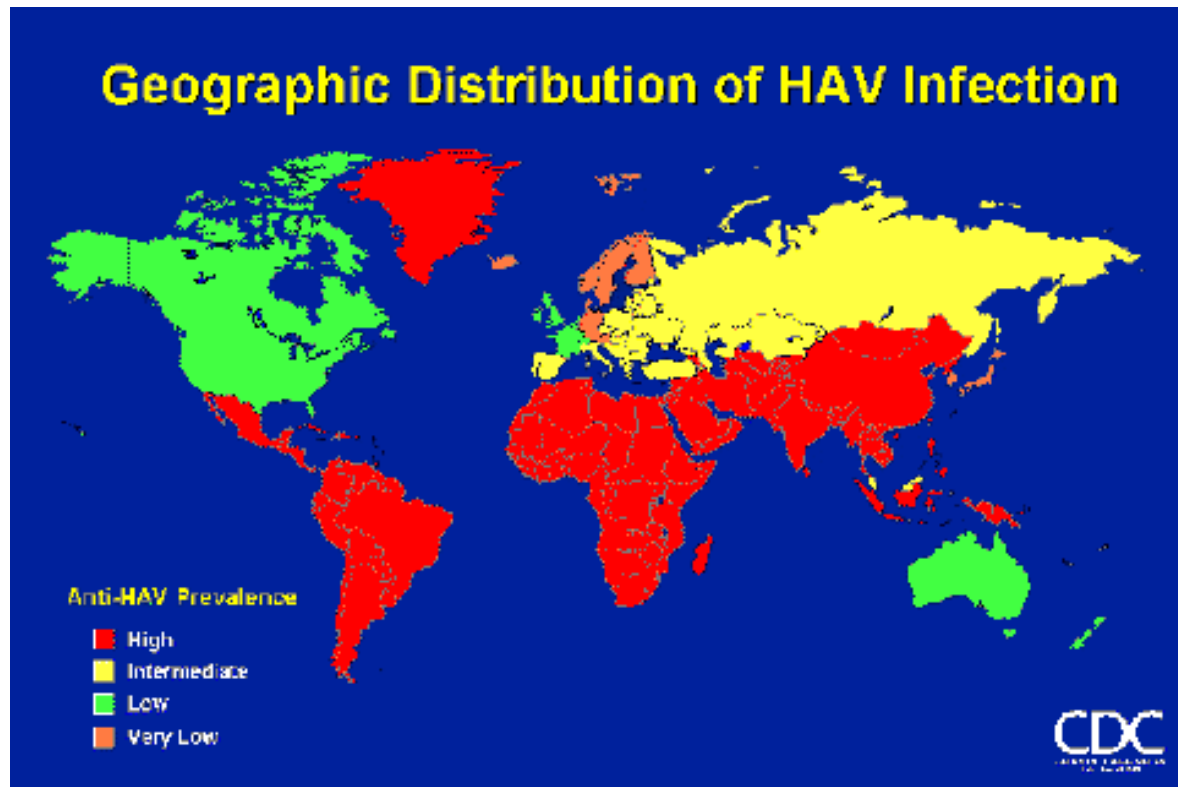
Epidemiologi

Hepatitt A er den vanligste type av virale hepatitter og forekommer i hele verden. Det er inget reservoar for viruset annet enn hos mennesker. I teorien skulle man derfor tenke seg at viruset kunne la seg utrydde, slik som kopperviruset ble det. De viktigste smittesprederne er barn med subklinisk infeksjon og pasienter i inkubasjonsfasen.

Sykdommen ses ofte om høsten i endemiske områder og affiserer hyppigst barn og unge voksne, fordi eldre mennesker oftest er immune. Spredning av infeksjonen er hovedsaklig forårsaket av fekal-oral smitte, og smitekilden er oftest forurenset mat eller vann, kontaminert med avføring fra virusutskillere. Men interhuman smitte er også vanlig. Faren for rask spredning og epidemiutvikling øker når det er dårlige sanitetsforhold og mennesker som bor tett⁴.

Gjennom historien har det vært beskrevet en rekke store epidemier. Felles for de fleste utbruddene i moderne tid er at det går uker fra utbruddet skjer til man har identifisert viruset. I etterkant viser det seg som regel at et større parti mat eller vann har vært kontaminert⁵. Dette gir mange primært smittede som igjen smitter andre via personlig kontakt. Ofte nevnt er utbruddet i Shanghai i 1988 der ca 300 000 mennesker ble smittet³. Det viste seg at den sannsynlige kilden var fiskemat som ble solgt i store kvanta i byen.

WHO publiserer regelmessig grafiske og numeriske fremstillinger av i hvilke områder hepatitt A virusinfeksjon utgjør et helseproblem. En forenklet oversikt er vist nedenfor grafisk og i tabellform.



<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep16.gif>

Worldwide endemicity of HAV infection⁶

HAV ENDEMICITY	REGIONS BY EPIDEMIOLOGICAL PATTERN	AVERAGE AGE OF PATIENTS (YEARS)	MOST LIKELY MODE OF TRANSMISSION
Very high	Africa, parts of South America, the Middle East and of south-east Asia	under 5	- person-to-person - contaminated food and water
High	Brazil's Amazon basin, China and Latin America	5-14	- person-to-person - outbreaks/ contaminated food or water
Intermediate	Southern and Eastern Europe, some regions of the Middle East	5-24	- person-to-person - outbreaks/ contaminated food or water
Low	Australia, USA, Western Europe	5-40	- common source outbreaks
Very low	Northern Europe and Japan	over 20	- exposure during travel to high endemicity areas, uncommon source

I den vestlige verden opptrer HAV-infeksjon mer som tilsynelatende sporadiske tilfeller. Etter at det ble mulig å identifisere virusets genom i detalj har man i noen tilfeller sett at pasienter som tilsynelatende er tilfeldig syke (ulike bosteder), i virkeligheten er smittet fra en felles kilde. I 1997 var det et større utbrudd i Michigan (USA) der smittekilden var jordbær. En gruppe forskere undersøkte tilfeller av sporadisk HAV-infeksjon i andre stater i samme tidsperiode og fant at de virusgenetisk kunne kobles til samme kilde⁷.

Situasjonen i Norge

Hepatitt A hadde stor utbredelse i Norge før andre verdenskrig. Utbruddene var ofte et resultat av forurenset drikkevann⁸. Infeksjonen var en vanlig barnesykdom i Norge gjennom 1800-tallet. I dag finner man som regel kun serologiske markører på gjennomgått hepatitt A hos eldre

mennesker. De fleste tilfellene i Norge i dag stammer fra opphold i endemiske områder. Noen pasienter er såkalte sekundærtillfeller.

Kun 2 små, lokale utbrudd er rapportert i Norge siden 1975, begge ganger var smittekilden drikkevann. Spesielle grupper kan gjennom sin atferd være utsatt smitte. Dette gjelder spesielt mennesker i stoffmisbrukermiljøer og menn som har sex med menn. I stoffbrukermiljøet ble det registrert utbrudd i 1980-85, 1988 og 1995-99. I de aktive homofile miljøene i Oslo var det et utbrudd i 1998. MSIS identifiserte 1 360 misbrukere med hepatitt A i perioden 1995-2000.

Klassifisering

Hepatitt A virus (HAV) er et picornavirus. Det har en enkelt serotype fordi bare en epitop er immunodominant, men 4 genotyper er påvist. Viruset replikerer i leveren og blir utskilt i gallen og i faeces hos infiserte personer i cirka to uker før - og i opptil en uke etter klinisk sykdom. Smitteevnen er størst kort tid før pasienten blir ikterisk.

HAV-partikler kan bli identifisert i faeces ved hjelp av elektronmikroskopi. Patologiske forandringer i leveren ses histologisk ved at hepatocytter degenererer for deretter å nekrotisere. Alvorligheten av leverskade er veldig varierende fra pasient til pasient. Spekteret varierer fra enkle eller små grupper av døde hepatocytter; via flekkvis eller fokal nekrose, til multiacinær nekrose som involverer store deler av leveren. Sistnevnte type av massiv hepatisk nekrose kan gi fulminant leversvikt.

Klinisk fremtreden

HAV- infeksjonen gjør at pasienten føler seg syk med symptomer som kvalme, slapphet og manglende matlyst. Mange blir friske ved dette stadiet og forblir anikteriske. Etter en eller to uker utvikler noen pasienter ikterus og de allmenne symptomene forverres. Barn får ofte en subklinisk infeksjon med litt diaré. Leveren er moderat forstørret og milten er palpabel hos cirka 10% av pasientene. Noen ganger ses ømme og hovne lymfeknuter med en forbigående kløe i enkelte tilfeller. Deretter vil ikterusen avta og de fleste blir friske etter 3-6 uker. Ekstrahepatiske komplikasjoner er sjeldne, og da oftest i form av artritt, vasculitt, myocarditt eller nyresvikt. Tilbakefall med ny ikterus sees hos noen få. Noen ganger forekommer en mer uttalt ikterus på

grunn av cholestase, som har ett forlenget forløp på 7-20 uker, såkalt "cholestatisk viral hepatitt". I meget sjeldne tilfeller vil sykdommen være alvorlig med fulminant hepatitt, leverkoma og død.

Undersøkelser som ledd i utredning og behandling

1) Biokjemiske leverprøver:

I prodromalfasen er bilirubin oftest normal., men det er bilirubinuri og økt urobilinogen. ALAT eller ASAT i serum vil være økt før ikterus oppstår. I den ikteriske fasen vil nivået av serum bilirubin reflektere graden av ikterus. Serum ASAT når sitt maksimum 1-2 dager etter at ikterus er inntrådt. Etter at ikterus har avtatt kan aminotransferasene forbli økte for noen uker og i noen tilfeller i opptil seks måneder.

2) Hematologiske tester:

Det er oftest leukopeni med en relativ økning i lymforcytter. I sjeldne tilfeller er det beskrevet Coombs-positiv hemolytisk anemi eller en assosiert aplastisk anemi. INR er økt i alvorlige tilfeller. Erytrocytt-sedimentasjonsraten (ESR) er vanligvis lett økt, men kan være tresifret ved den cholestatiske form.

3) Virale markører, antistoffer til HAV:

IgG-antistoffer er vanlig i den generelle befolkning over 50 år, fordi mennesker i denne aldersgruppen ofte har gjennomgått en HAV-infeksjon i yngre år. Påvisning av anti-HAV IgM betyr en akutt eller nylig gjennomgått infeksjon. I områder med høy prevalens har de fleste barn antistoffer innen tre års alder, ofte etter å ha gjennomgått en asymptomatisk infeksjon.

Prognose

De aller fleste pasientene blir helt friske. Mortaliteten hos unge voksne i I-land er 0,1%, men øker med alderen. Død inntreffer i regelen på grunn av fulminant levernekrose. I forløpet vil 5-15 % få tilbakefall av hepatitt, men denne kommer til ro spontant. Hepatitt A progredierer aldri til kronisk leversykdom.

Flere kilder oppgir at 85-90% av mennesker med hepatitt A infeksjon blir friske innen 3 måneder etter sykdomsdebut. De aller fleste er helt friske etter 6 måneder. De fleste dødsfall i forbindelse

med infeksjon rammer eldre mennesker og hos mennesker med kronisk hepatitt C. Mortalitetsratene varierer i ulike kilder, i følge WHO er mortalitetsraten 0.1% hos barn under 14 år, 0,3% hos voksne (15-39år) og 2.1% hos mennesker over 40 år⁹.

Behandling

Kun symptomatisk behandling. Effektiv antiviral behandling er ikke etablert.

Smittekontroll

Viruset er resistent mot klor, men drepes ved kokende vann i ti minutter. Siden viruset hovedsaklig smitter via fekal-oral smittevei er god hygiene det meste effektive smitteforebyggende tiltaker. Håndvask er spesielt viktig siden viruset kan overleve flere timer på huden.

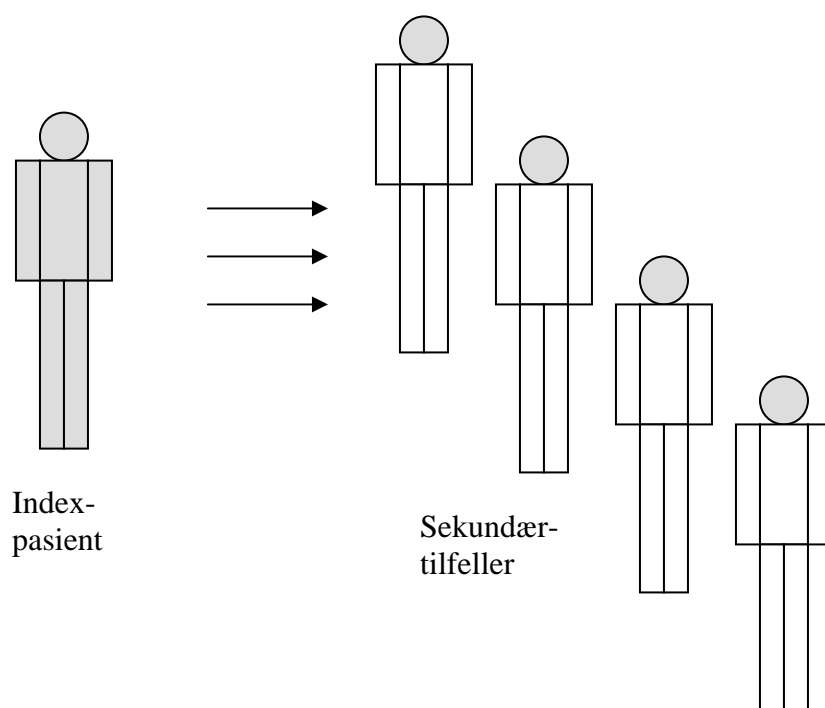
Primærprofylakse

Passiv immunisering med immun globulin er i en rekke studier rapportert å redusere insidensen av HAV infeksjon med er enn 90%. Denne formen for profylakse ble utviklet på 1940 –og 50 tallet. Immuniseringen er effektiv i opptil 6 mnd etter injeksjon så lenge det ikke er gått mer enn to uker fra smitte til injeksjonstidspunktet¹⁰. Siden slik passiv immunisering er dyr og må gjentas regelmessig for å være effektiv, er bruken lite hensiktsmessig som langtidsprofylakse. Det er også en teoretisk smitterisiko (blodbårne virus) med slik behandling fordi immunglobulin til hepatitt A-profylakse er produsert fra serum innsamlet i endemiske områder, hvor det er høy forekomst av en rekke infeksjoner. Mange lærebøker anbefaler at bare immunsvekkede mennesker skal ha slik behandling, eventuelt gis immunglobulin også til dem som er allergisk mot HAV vaksine.

Aktiv immunisering med en formaldehyd inaktivert vaksine (iHAV) der virusantigenet er bundet til aluminium har vært på markedet siden 1992. Denne tilbys i Norge til mennesker som reiser ofte til endemiske områder, pasienter med kroniske leversykdommer, mennesker med hemofili og de som er utsatt for hepatitt gjennom arbeidet sitt. Sistnevnte gruppe inkluderer helsepersonell, fengselansatte og personer som jobber i rusomsrog eller liknende tjenester. En dose produserer antistoffer som varer minimum i ett år. Med en ”booster-dose” gitt innen 6-12 måneder oppnås nær 100% immunitet og effekten kan vedvare i svært lang tid (> 5 år)¹¹.

Behovet for sekundærprofylakse

Siden Hepatitt-A viruset er svært smittsomt vil en smittet pasient i et miljø av friske uvaksinerte kunne smitte en rekke mennesker i familie og nærmiljø. I klinisk sammenheng kalles en oppsporet HAV-pasient for en ”indekspasient”. Ved å ta utgangspunkt i indekspasienten og identifisere alle som har vært i kontakt som medfører smittefare vil man kunne få oversikt over hvilke mennesker som trenger sekundærprofylakse. Slik behandling må gis så snart som mulig og hva slags anbefalinger som kan gis er hovedtema for denne oppgaven.



I en ideell modell er indekspasientene raskt identifisert ved hjelp av påvisning av klinisk sykdom og IgM antistoff i serum, men det siste er i praksis uaktuelt.

I en tenkt situasjon der store grupper er vaksinert med iHAV (og boosterdose i påfølgende 6-12 måneder) ville de fleste selvsagt være beskyttet mot hepatitt A.

I realiteten er de færreste mennesker i ikke endemiske områder (bl.a store deler av Europa, inkludert Norge) vaksinert eller immune etter tidligere gjennomgått hepatitt A og derfor vil smitteutsatte personer være i stor fare for å utvikle hepatitt A etter kontakt med indekspasienten.

4. Problemstilling

I tillegg til generelle smitteforebyggende tiltak er det bare tre tiltak som i prinsippet gir en effektiv god beskyttelse mot HAV-infeksjon; 1) Passiv immunisering med immun globulin, 2) aktiv immunisering med vaksine (d.v.s inaktivert virus - iHAV) og 3) en kombinasjon av immunoglobulin-injeksjoner og vaksine.

Vi ønsker som innledning til oppgaven å studere hva publiserte forskningsresultater viser om immunitet etter de tre typene tiltak (Problemstilling "A").

Vi ønsker også å benytte publiserte studier til å undersøke om inaktivert HAV vaksine (iHAV) er et effektivt tiltak for å forhindre sekundærtillfeller av hepatitt A infeksjon (Problemstilling "B").

Med "primærprofylakse" forstås tiltak som skal beskytte mot infeksjon hvis man utsettes for smitte. De siste årene har bruk av inaktivert vaksine (iHAV) vært stadig mer benyttet til dette formålet.

Med "sekundærprofylakse" forstås tiltak som skal beskytte en som er nylig utsatt for smitte mot å utvikle klinisk sykdom eller i det minste redusere de kliniske symptomene. Immun globulin har i lang tid vært benyttet som en effektiv sekundærprofylakse i slike tilfeller, men gir ikke varig immunitet.

Ut fra samfunnsmessige og økonomiske betraktninger ville det være mest ønskelig å kunne gi pasienter som trenger sekundærprofylakse en enkel og virksom behandling som samtidig er god primærprofylakse for ettertiden.

5. Metode

5.1 Innledning

Gitt vår problemstilling er det naturlig å velge å gjøre en litteraturstudie med et relevant utvalg av litteratur. Det foreligger en hel del artikler og undersøkelser om temaet og vi ønsker å trekke frem de studiene som best kan belyse temaet og så sammenligne disse. Vår problemstilling dreier seg altså for en stor del om et effektspørsmål og vi har derfor sett etter randomiserte forsøk.

Flere anerkjente kilder påpeker at systematiske oversikter og meta-analyser over flere godt utførte randomiserte studier er de mest pålitelige informasjonskildene i så måte.

5.2 Litteraturdatabaser

Vi har søkt etter artikler i tre kjente databaser:

Medline	- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi
Cochrane	- http://www.cochrane.org/index0.htm
Embase	- http://www.embase.com

Medline er den største bibliografiske litteraturdatabasen i medisinen og rommer våren 1999 om lag ni millioner referanser til artikler. Medline indekserer i underkant av 4000 medisinske tidsskrifter, dvs ca 1/5 av alle. Disse er hovedsaklig på engelsk.

The Cochrane Library har informasjon om effekter av helsetjenester - det være seg legemidler, kirurgiske ingrep, råd til pasienter eller andre tiltak.

Embase er den største europeiske medisinske databasen. Den inneholder ca 3500 tidsskrifter og er spesielt innholdsrik på fagområdet farmakologi og toksikologi.

5.3 Generelle søkekriterier

Vi satte følgende generelle kriterier:

- Engelsk språklige studier
- Publisert etter 1992 (vaksinen kom dette året)
- Anerkjent tidsskrift
- Stort antall individer inkludert
- Randomisert kontrollert studie

5.4 Søkestrategi

Alle artikler er registrert med nøkkelord som forfatterne mener dekker tema og innhold. Vi benyttet i en tidlig fase flere vanlige søkeord i kombinasjon for å finne artikler som kunne være av interesse.

Ved funn av aktuelle artikler leste vi gjennom abstract og fordelte artikkelen som ”forkastet” eller ”kan være av interesse”. Deretter gikk vi gjennom relevante abstracts og noterte keywords og mesh-Termer. Vi benyttet også ”related articles” funksjonen for å kartlegge om spesielt egnede artikler kunne ledes oss til andre like gode artikler og/eller søketermer.

Mesh-termer er presist definerte ord for indeksering av medisinsk litteratur, og vi benyttet de termene vi mente best dekket temaet for oppgaven. Etter en runde med søk ekskluderte vi de termene som konsekvent ga treff på artikler som ikke var av riktig tema.

Etter en periode med slik kartlegging av litteraturen bestemte vi oss for et sett søkeord og som så ble benyttet i systematiske søk i databasene for hver av de to problemstillingene.

Spørsmålsstilling A) Hva viser publiserte forskningsresultater viser om immunitet etter de tre typene tiltak.

Key-words: "Hepatitis A", "vaccine", "prevention", "prophylaxis", "immune",
"serum", "globulin"

Mesh-ord: "Hepatitis A Vaccines"

Spørsmålsstilling B) Er vaksine (iHAV) et effektivt tiltak for å forhindre sekundærttilfeller av hepatitt A infeksjon?

Key-words: "Hepatitis A", "vaccine", "secondary", "prophylaxis", "efficiency"

Mesh-ord: "Hepatitis A Vaccine efficiency"

5.5 Praktisk gjennomføring

De definerte søkeordene ble benyttet i databasesøk 23.januar 2005 og på nytt 12.januar og 25.februar 2006. Flytskjema nedenfor (figur 1) viser hvordan dette arbeidet forløp for spørsmålsstilling A)

Figur 1: Flytskjema, databasesøk

Søkeord:	Antall abstracts	Antall relevante	Utvalgt
<u>Embase:</u> Hepatitis A prevention AND vaccine AND immune serum globulin	7 abstracts	3 artikler	1
<u>Medline:</u> hepatitis a AND (prevention OR prophylaxis) AND (vaccine OR immune serum globulin) → limits: clinical trials og publication date: 1990-2005 → utfra tittel valgte vi å lese	1059 treff 106 treff (89) 12 abstracts	5 artikler	2
<u>Cochrane:</u> 1) via MeSH: MeSH term: hepatitis a → thesaurus → single terms: 2) The Cochrane Central Register of Controlled Trials: → utfra tittel valgte vi	177 treff 124 treff 7 abstracs	3 artikler	0

For spørsmålsstilling A)

Etter i første omgang å ha identifisert 26 artikler som matchet våre kriterier ble disse artiklene bestilt og/eller skrevet ut i fulltekst versjon hvis slik var tilgjengelig. Artiklene ble så gjennomlest og vurdert kritisk i henhold til et sett kriterier for vurdering av randomiserte kontrollerte studier (RCT's). Disse kriteriene er listet i figur 2.

Basert på resultatene av vår "sjekkliste" valgte vi for spørsmålsstilling A) de 3 mest relevante artikler for vår problemstilling (figur 3). Vi beholdt også abstracts fra de 18 artiklene som alle ble gjennomlest men ikke utvalgt, siden dette også var lesverdig og supplerende litteratur.

For spørsmålsstilling B)

Vi identifiserte primært 3 relevante artikler, hvorav den ene (Sagliocca et al) var høyrelevant¹². Siden få forfattere har benyttet termen "secondary profylaksis" i indekseringen av artikler brukte vi også termen "efficiency" for å identifisere studier som viser effektiviteten av vaksine i store befolkningsgrupper. Enkelte studier der man har vaksinert store befolkningsgrupper har nemlig indirekte også testet vaksinens evne til sekundærprofylakse, siden det alltid vil være noen få individer som er nysmittede ved vaksinasjonstidspunktet. Flere forfattere har satt en grense på 50 dager, d.v.s at hepatitt-tilfeller de første 5-6 ukene etter vaksinasjon tilskrives smitte umiddelbart før eller etter vaksinasjonstidspunktet. Antallet med hepatitt A i tidlig fase etter vaksinasjon kan derfor tolkes som et mål på hvor god sekundærprofylakse vaksinen gir.

Vi fant totalt 9 relevante abstracts etter dette søkearbeidet. Artiklene ble så gjennomlest og vurdert kritisk i henhold til et sett kriterier for vurdering av randomiserte kontrollerte studier (RCT's). Disse kriteriene er listet i figur 2. Vi beholdt 6 artikler som både hadde god design og var relevante for problemstillingen.

Etter å ha utført søkene og gjort et utvalg av 3+6 artikler for begge spørsmålsstillinger gjorde vi "related articles" søk fra hver enkelt artikkel for å se om Medline oppgav relevante artikler vi ikke allerede hadde identifisert. Vi fant ingen slike artikler.

Figur 2: Kriterier for vurdering av randomiserte kontrollerte studier (RCT's)

1. Er formålet med studien klart definert ?
2. Er en RTC velegnet til å besvare spørsmålet ?
3. Ble utvalget fordelt til tiltaks og kontrollgruppen ved bruk av en tilfredstillende randomiseringsprosedyre ?
4. Var gruppene like ved oppstart av studien ?
5. Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som evalueres ?
6. Ble deltakere, helsepersonell og forskere blindet mht tiltaks –og kontrollgruppen ?
7. Ble alle deltakerne gjort rede for ved slutten av studien ?
8. Hva er resultatene ?
9. Kan resultatene skyldes tilfeldigheter ?

Figur 3: Bruk av kriterier (fra figur 2) for RCT's på de 3 utvalgte artiklene under spørsmålsstilling A)

Spørsmål	Artikkel 1	Artikkel 2	Artikkel 3
1	Ja	Ja	Ja
2	effekt	Ja	Ja
3	Ikke tilfredstillende randomisering: i Vaksinegruppen ble pas som fikk vaksine eller placebo randomisert og blindet, men Vaksinegruppen og Iggruppen ble ikke randomisert. Injeksjon på forskjellige steder. Overarm eller sete.	Ja	Ja
4	Ikke like grupper ved oppstart av studien: alder og kjønn og (antall)	Ja se punkt 2.2 og 3.1	Ja
5	Nei forskjeller i blodprøve takning	Nei, Sete og overarm problem, men lik etterbeh	.Sete og overarm, forskjeller i blodprøvetakning
6	Ikke blinding: det hadde vært mulig å gi injeksjon på begge steder, både sete og overarm, hvorav én er placebo. Uklart om det er blinding innenfor vaksinegruppen. Uklart om forskeren er blindet.	Sete og overarm: verken behandler eller deltakere er blindet, uklart om forsker er blindet.	Ikke blinding av behandler eller deltaker, forsker
7	Alle deltakere er blitt gjort rede for: alle fullførte	Alle bortsett fra de som egentlig omfattes av eksklusjonskriteriene er gjort rede for	Bivirkninger: bare 98% leverte inn skjema, 3 deltakere ble ekskludert pga uregelmessig deltakelse
8	Se artikkel s.3	Se punkt 3.2 og 3.3	Se under results
9	God statistikk, oppgitt p-verdier	Oppgitt p-verdi	Oppgitt p-verdi

6. Resultater

6.1 Liste over de utvalgte 3 artiklene (spørsmålstilling A)

¹³ Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis.

Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Armstrong ME, Davide JP, McGuire B, Kuter B, Brown L, Miller W, et al.

Vaccine. 1993;11 Suppl 1:S9-14. PMID: 8383390

¹⁴ Concurrent administration of inactivated hepatitis A vaccine with immune globulin in healthy adults.

Walter EB, Hornick RB, Poland GA, Tucker R, Bland CL, Clements DA, Rhamstine CC, Jacobson RM, Brown L, Gress JO, Harris KE, Wiens BL, Nalin DR.

Vaccine. 1999 Mar 17;17(11-12):1468-73. PMID: 10195783

¹⁵ Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A.

Leentvaar-Kuijpers A, Coutinho RA, Brulein V, Safary A.

Vaccine. 1992;10 Suppl 1:S138-41. PMID: 1335646

6.2 Liste over de utvalgte 6 artiklene (spørsmålstilling B)

<p>¹⁶ Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial.</p> <p>Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, Esposito C, Buonocore S, Pierri P, Mele A.</p> <p>Lancet. 1999 Apr 3;353(9159):1136-9. Erratum in: Lancet 1999 Jun 12;353(9169):2078. PMID: 10209977</p>
<p>¹⁷ A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children.</p> <p>Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, Miller W, Shouval D, Wiens B, Calandra G, et al.</p> <p>N Engl J Med. 1992 Aug 13;327(7):453-7.</p>
<p>¹⁸ Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine.</p> <p>Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, Suntayakorn S, Suknuntapong T, Safary A, Tang DB, et al.</p> <p>JAMA. 1994 May 4;271(17):1328-34.</p>
<p>¹⁹ Cost-effectiveness of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection.</p> <p>Pechévis M, Khoshnood B, Buteau L, Durand I, Piquard Y, Lafuma A.</p> <p>Vaccine. 2003 Sep 8;21(25-26):3556-64.</p>
<p>²⁰ Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection.</p> <p>Sagliocca L, Bianco E, Amoroso P, Quarto M, Richichi I, Tosti ME, Carannante N, Chironna M, Chiriaco P, Di Bari G, Lopalco P, Resta F, Santantonio T, Tantimonaco G, Mele A.</p> <p>Vaccine. 2005 Jan 4;23(7):910-4.</p>
<p>²¹ Guidelines for the control of hepatitis A virus infection.</p> <p>Crowcroft NS, Walsh B, Davison KL, Gungabissoon U; PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunisation.</p> <p>Commun Dis Public Health. 2001 Sep;4(3):213-27.</p>

6.3A Studienes hensikt

ARTIKKEL A1 (SHOUVAL ET. AL) Denne studien sammenlignet sikkerhet, toleranse immunogenitet (evne til å stimulere bedre immunrespons) ved en enkel intramuskulær injeksjon av immunglobulin versus en enkel og en booster dose av iHAV hos voksne.

ARTIKKEL A2 (WALTER ET. AL) Denne studien undersøkte om samtidig administrasjon av iHAV og Ig er trygt, og om det gir adekvat beskyttelse både på kort og lang sikt. Problemstillingen er aktuell fordi det er holdepunkter for at Ig hemmer vaksine responsen.

ARTIKKEL A3 (LEENTVAAR ET. AL) Denne studien evaluerte antistoffresponsen på samtidig administrasjon av immunoglobulin (Ig) og inaktivert vaksine (iHAV) hos friske forsøkspersoner.

6.3B Studienes hensikt

ARTIKKEL B1 (SAGLIOCCA ET. AL) Bakgrunnen for denne studien var at forfatterne mente at effektiviteten av iHAV som sekundærprofylakse ikke hadde blitt grundig studert tidligere. De designet derfor en prospektiv studie der iHAV ble gitt som forebygging til personer som nylig hadde vært utsatt for smitte.

ARTIKKEL B2 (WERZBERGER ET. AL) Denne studien ble publisert samme år som iHAV-vaksinen ble kommersielt tilgjengelig. Forfatterne angir i innledningen at iHAV er trygg og immundannende hos friske barn og voksne, men at effektiviteten foreløpig ikke er skikkelig dokumentert. Studien tar altså mål av seg til å undersøke i hvilken grad vaksinen beskytter mot klinisk sykdom.

ARTIKKEL B3 (INNIS ET. AL) Forfatterne skriver at de ønsket å evaluere sikkerhet og effektivitet av inaktivert HAV vaksine.

ARTIKKEL B4 (PECHEVIS ET. AL) Forfatterne ville undersøke kostnadseffektiviteten av flere ulike vaksinasjonsstrategier når familiemedlemmer, helsepersonell eller skoleelever har vært i kontakt med et primærtilfelle av HAV.

ARTIKKEL B5 (SAGLIOCCA, BIANCO ET. AL)

Forfatteren skriver i innledningen at selv om sekundærtilfeller av HAV-infeksjon kan unngås ved vaksinasjon, så er det ikke kjent om det er praktisk gjennomførbart å vaksinere familiemedlemmer/kontakter som er utsatt for sannsynlig HAV-smitte.

ARTIKKEL B6 (CROWCROFT ET.AL)

Dette er en oversiktsartikkel med råd fra “The PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunisation”. Forfatterne har gjennomlest relevant litteratur innen temaene kontrolltiltak og forebygging av HAV-spredning.

6.3A Studienes metodebruk

ARTIKKEL A1 (SHOUVAL ET. AL) 53 friske voksne frivillige i alderen 18-50 år ble inkludert i denne studien. De ble fordelt til 3 grupper (ikke randomisering). 30 personer fikk en i.m. injeksjon med Ig (glutealmuskulaturen), 19 personer fikk i.m injeksjon med iHAV (m.deltoideus) både ved 0 og 24 uker. 4 personer fikk placebo ved samme tidsintervaller som vaksinene. Serokonversjon ble målt med RIA-teknikk (radioimmunoassay). Blodprøver ble tatt ved oppstart, etter første uke og deretter månedlig i 6 måneder. Kroppstemperatur, reaksjon på innstikkstedet og subjektive plager ble registrert de første 5 dager etter injeksjonene. Det ble tatt blodprøver av de vaksinerte hver uke de første 8 ukene, deretter hver måned. Inklusjonskriterier var ikke gravid, normalt blodbilde, normal klinisk undersøkelse, normale verdier av ALT, AST, gammaGGT, ALP, CPK, bilirubin og kreatinin, seronegative for anti-HAV, hepatitt B overflate antigen og anti-HIV.

ARTIKKEL A2 (WALTER ET. AL) Denne studien hadde flere likheter i design med den ovenfor nevnte. 301 friske, voksne frivillige mellom 18 og 39 år ble inkludert i studien og randomisert til 3 grupper (med en 9:9:2 ratio). Den ene gruppen fikk kun iHAV, den andre fikk iHAV og Ig i kombinasjon, og den siste fikk kun Ig. De to gruppene som fikk iHAV fikk i tillegg en booster dose i uke 24. Antistofftitre ble målt 4, 8, 12, 24 og 28 uker etter den første injeksjonen. Eksklusjonskriterier var graviditet, allergi mot komponenter i vaksinen eller Ig

injeksjonen, tidligere profylakse mot hepatitt A, immunsupprimerte, kjent IgA mangel, koagulasjonssykdommer.

ARTIKKEL A3 (LEENTVAAR ET. AL) 149 friske voksne frivillige mellom 18 og 50 år ble randomisert til tre grupper. Den ene gruppen fikk tre doser iHAV ved 0, 1 og 6 måneder. Den andre gruppen fikk en dose med Ig, og den tredje fikk en kombinasjon av Ig og vaksine. Eksklusjonskriterier var positiv prøve for HAV antistoffer tatt 2 uker før oppstart. Blodprøver ble tatt fra alle deltagere etter 5 dager og etter 1,2, og 6 måneder. Gruppen som bare fikk Ig ble også tatt blodprøver av etter 5 måneder.

6.3B Studienes metodebruk

ARTIKKEL B1 (SAGLIOCCA ET. AL) Alle familie kontakter mellom 1 og 40 år av pasienter med primær Hepatitt A ved Cotugno Sykehus i Napoli ble inkludert. 380 husholdninger ble vurdert, hvorav 146 ble inkludert videre i studien. Forsøkspersonene ble først fordelt etter hvilken husholdning de tilhørte. Husholdningene ble deretter randomisert. Disse husholdningene ble randomisert inn i to grupper: den ene gruppen fikk vaksine og inkluderte 71 husholdninger (n=110) og den andre gruppen som inkluderte 75 familier fikk ingen form for behandling, ei heller placebo (n=102). Randomiseringen baserte seg på et ukesystem, der man i løpet av 10 uker rekruterte familier til vaksinasjonsgruppen i tilfeldige 5 uker, og til ingen behandling i de restende 5 ukene. Forsøkspersonene ble fulgt opp i 45 dager. Eksklusjonskriterier var personer som var positive for IgG og/eller IgM, personer med symptomer på hepatitt oppstått innen 2 uker og som viste seg å ha HAV infeksjon, personer som brukte immunglobulin

ARTIKKEL B2 (WERZBERGER ET. AL) For å evaluere effektiviteten av iHAV (vaksine) mot klinisk sykdom har forfatterne gjennomført en streng design. Dobbel blinding, placebokontrollert forsøk. Populasjonen er innbyggere i en jødisk bydel i New York der det har vært gjentatte utbrudd av HAV-infeksjon. Ved starten av et nytt utbrudd ble 1037 friske seronegative barn (2-16 år) randomisert til vaksiner eller placebo. For å identifisere sykdomstilfeller i gruppen i den påfølgende tiden brukte man kriterier som “klinisk sykdom”, økning i IgM mot HAV og ALAT høyere enn 2 ganger normalverdiens øvre grense. Dersom slike tilfeller av HAV-infeksjon oppstod innen 50 dager ble tilfellet registrert som “sykdom”. Forfatterne fulgte gruppene i 103 dager (3 mnd).

ARTIKKEL B3 (INNIS ET. AL) Også dette var en dobbelt blindet randomisert kontrollert studie utført i Thailand. En meget stor populasjon (40 119) av barnehage/skolebarn (1-16 år) ble vaksinert. 38 157 (95%) kom til kontroll i snitt 138 dager etter vaksinasjonstidspunktet. 33 586 (84%) ble med til siste kontroll etter gjennomsnittlig 532 dager og 31 075 (81%) fikk “crossover” vaksine og forble under kontroll inntil gjennomsnittlig dag 844. Det ble (randomisert) gitt enten vaksine mot HAV eller hepatitt B vaccine . Etter 18 måneder “krysset barnet over” og fikk motsatt vaksine. Tilfeller av hepatitt A (symptomer, ALAT> 45 U/L og/eller IgM mot hepatitt A virus) ble registrert ved at man kontrollerte alle barn som var borte mer enn 2 dager fra skolen.

ARTIKKEL B4 (PECHEVIS ET. AL) Forfatterne hadde et forhåndsdefinert sett av behandlingsopplegg (decision-tree based model) som pasientene ble fordelt til.

ARTIKKEL B5 (SAGLIOCCA, BIANCO ET. AL) Prospektiv kohort studie der man fulgte kontakter under 40 år. Alle disse hadde nylig vært i kontakt med primære HAV-pasienter (indextilfeller) som hadde blitt innlagt i ett av 8 sykehus (innen 7 dager). Kontaktene ble vaksinert og serumprøver ble tatt på vaksinasjonstidspunktet, etter 14 og 45 dager. Sekundærtillfeller ble identifisert ved dannelse av IgM mot HAV i serum minst to uker etter inkluderingen. “Ko-primære” tilfeller av HAV-infeksjon ble definert som mennesker som viste seg å ha samme eksponeringsanamnese som primærpatienten. Slike pasienter ble altså ikke vaksinert og registrert som mulige sekundærtillfeller, men som nye indextilfeller.

ARTIKKEL B6 (CROWCROFT ET.AL) Basert på helsevesenets statistikk i England og Wales, samt allt ilgjengelig litteratur, beskriver forfatterne problemets omfang og kunnskapsbaserte tiltak for forebygging.

6.4A Studienes resultater

ARTIKKEL A1 (SHOUVAL ET. AL) Forfatterne rapporterte at serokonversjon hos de vaksinerte etter første injeksjon var som følger: 80% etter 14 dager, 93% etter 3 uker og 100% etter 5 uker. Alle var fremdeles seropositive 6 måneder før booster vaksinen. Blant de som fikk Ig var alle seropositive uken etter injeksjonen. I uke 4 var 92% fremdeles seropositive, i uke 8 var tallet nede på 71%, og i uke 12 hadde andelen seropositive falt til 10%.

ARTIKKEL A2 (WALTER ET. AL) Sammenligningen mellom andelen seropositive i gruppen som hadde fått både Ig og vaksine og gruppen som kun hadde fått vaksine viste ingen signifikante forskjeller i de 28 uken som fulgte den første injeksjonen. 4 uker etter booster dosen var alle individene seropositive i begge gruppene. Dersom man målte "geometric mean titre" så forfatterne at man at gruppen som fikk både Ig og vaksine hadde lavere verdier i uke 8, 12 og 24 enn gruppen som kun fikk vaksine, selv om verdiene var godt over grensnivået for hva som defineres som seropositivitet. Etter booster dosen fant man ikke signifikant forskjell i disse verdiene. I gruppen som kun fikk Ig var både seropositiviteten og "geometric mean titre" lavere enn i de to andre gruppen etter uke 4. Ingen i denne gruppen hadde hadde antistoff verdier over definisjonsgrensen etter 8 uker.

ARTIKKEL A3 (LEENTVAAR ET. AL) I denne studien ble 98% av spørreskjemaene besvart. Ingen alvorlige bivirkninger ble beskrevet. Det var økt andel personer som opplevde lokale symptomer i gruppen som fikk både Ig og vaksine, hovedsakelig ømhet. Gruppe 1 fikk 3 doser iHAV, gruppe 2 fikk immunglobulin og gruppe 3 fikk både iHAV og immunglobulin. Alle i gruppe 2 og 3 var seropositive etter 5 dager, mens ingen i gruppe 1 var det. Etter en måned var alle de som hadde fått vaksine seropositive. "geometric mean titre" i gruppe 1 var signifikant høyere enn i gruppe 3. Gruppe 2 hadde da lavest "geometric mean titre", denne sank ytterligere i løpet av oppfølgingsperioden, og ved 5. måned var bare 5 av de 47 i denne gruppen fremdeles seropositive. Ved 6. måned var ingen i gruppe 2 seropositive. I gruppe 1 og 3 var tre personer seronegative etter 6 måneder. En person i gruppe 3 hadde ikke respons på booster og var seronegativ i 7. måned selv om han hadde hatt respons på de to første dosene. Det var signifikant forskjell i "geometric mean titre" mellom gruppe 1 og gruppe 3 både etter de første vaksine dosene og etter booster dosen, med høyest "geometric mean titre" i gruppe 1.

6.4B Studienes resultater

ARTIKKEL B1 (SAGLIOCCA ET. AL) Det var 12 sekundærtillfeller blant 207 i den ikke vaksinerte gruppen, og 2 sekundærtillfeller blant de 197 i den vaksinerte gruppen. Den beskyttende effekten ble vurdert til 82%. Det ble ikke rapportert noen alvorlige bivirkninger. Number needed to treat (NNT) ble beregnet til 18.

ARTIKKEL B2 (WERZBERGER ET. AL)

Av de 519 vaksinerte barna (og de 518 som fikk placebo) var det ingen tilfeller av bivirkninger. Før 21 dager var gått var det syv tilfeller av HAV-infeksjon i den vaksinerte gruppen og tre tilfeller i placebogruppen. Etter dette var det ingen tilfeller av HAV-infeksjon i vaksinegruppen, men 34 tilfeller i den ikkevaksinerte gruppen. Fra dag 50 var det 25 tilfeller av HAV-infeksjon i placebogruppen og ingen i vaksinegruppen. Gitt definisjonsgrensen på 50 dager var det altså 100% effektivitet av vaksinen.

ARTIKKEL B3 (INNIS ET. AL) Det var ingen tilfeller av alvorlige reaksjoner blant de 109 000 vaksinerte. Effektiviteten (målt ved antistoff mot HAV i serum) var 94% og 99% etter henholdsvis 5 måneder og 1 år etter boosterdose. 38 av 40 tilfeller av HAV-infeksjon forekom i kontrollgruppen. De to tilfellene av HAV-infeksjon i den vaksinerte gruppen skjedde henholdsvis 257 og 267 dager etter vaksinasjon og var derfor ikke sekundærtillfeller, men mennesker som ikke fikk fullgod immunitet. De hadde imidlertid et mildt sykdomsbilde.

ARTIKKEL B4 (PECHEVIS ET. AL) Kostnaden ved å vaksinere for å beskytte mot senere HAV-infeksjon er noe forskjellig i ulike aldergrupper. Forfatterne anslår at kostnaden ved å unngå et symptomatisk tilfelle av HAV-infeksjon hos potensielle sekundærtillfeller (når indekspasienten er en vanlig borger) er mellom 700 og 1300 Euro (5600 NOK- 10400 NOK). Dersom man ser på grupper av mennesker (sykehjem eller skoler) er det en kostnadmessig gevinst i å vaksinere for å forebygge sekundærtillfeller.

ARTIKKEL B5 (SAGLIOCCA, BIANCO ET. AL)

495 “household contacts” deltok (65% av dem som ble tilbudt vaksine). Av disse ble 65% vaksinert innen 4 dager og 95% var vaksinert innen 7 dager. Ved vaskinasjonstidspunktet var 39.6% IgG-postive mot HAV. Ved kontroll var 3.8% (19 tilfeller) IgM-positive. 13 tilfeller (2.6%) ble tolket som “co-primary cases” og 6 tilfeller (1.2%; 95% CI: 0.2-3.2) var sekundærttilfeller (5 av disse ble identifisert 14 dager etter vaksinasjon og 1 tilfelle etter 45 dager). 192 mennesker (79.7%) utviklet IgG anttsistoff mot HAV etter 14 dager, og bare 3 (1.2%) hadde ikke utviklet IgG etter 45 dager.

ARTIKKEL B6 (CROWCROFT ET.AL) Det er 1000 tilfeller av HAV-infeksjon i England og Wales i året. Clustering av tilfeller skjer i familier og i situasjoner der muligheten for fekal-oral smitte er størst. De største utbruddene har skjedd i miljøer av homofile og sprøytemisbrukere. Personlig hygiene er hjørnesteinen i forebyggingsarbeidet.

6.5A Studienes fortolkning

ARTIKKEL A1 (SHOUVAL ET. AL) Den raske økningen i antistoff verdier tyder på at vaksinen gir god beskyttelse ved eksponering selv etter meget kort tid. Vaksinen kan på samme måte som som Ig medvirke til et mildere sykdomsbilde. Vaksinen tåles godt og gir god og varig immunrespons. Det er mulig at det vil bli aktuelt å erstatte Ig med vaksine som preeksponeeringsprofylakse mot HAV infeksjon.

ARTIKKEL A2 (WALTER ET. AL) De lokale symptomene var mer uttalt etter inj med både Ig og vaksine en netter inj bare av vaksine. En forklaring på dette kan være at man får en antige-antistoff reaksjon på innstikkstedet. Dette ble imidlertid ikke regnet for å være en alvorlig komplikasjon. Ved injeksjon både Ig og vaksine får man både umiddelbar og langvarig immunisering. Selv om anti-HAV titeret er noe lavere etter injeksjon av både Ig og vaksine regnes ikke dette for å være av klinisk betydning.

ARTIKKEL A3 (LEENTVAAR ET. AL) Det anbefales fremdeles at personer som har vært eller meget snart vil eksponeres for viruset får standard behandling med immunglobulin. Det er dessverre et økende problem at det er mindre Ig å få tak i enn tidligere. Slikt antistoff må samles

fra blodgivere som har antistoff mot HAV, dvs i endemiske områder. De som har et langvarig behov for beskyttelse bør få vaksine, med en booster dose etter 6 måneder. Dersom en person som får vaksine vil bli eksponert i nær fremtid, bør han også få Ig, men injeksjonen bør settes på en annen del av kroppen, mener forfatterne.

6.5B Studienes fortolkning

ARTIKKEL B1 (SAGLIOCCA ET. AL) Vaksinen er effektiv som profylakse av sekundærtillfeller etter eksponering, og burde anbefales til familiekontakter av pasienter med HAV infeksjon (ref). Number Needed to treat (NNT) er 18 – hvilket er regnet som en god effekt.

ARTIKKEL B2 (WERZBERGER ET. AL) Den inaktiverte rensede HAV-vaksinen er tolerert godt hos alle undersøkte, og en enkelt dose er nok til å gi effektiv beskyttelse.

ARTIKKEL B3 (INNIS ET. AL) Inaktivert hepatitt A vaksine er sikker og – når administrert i to doser – beskytter den i minst 1 år.

ARTIKKEL B4 (PECHEVIS ET. AL) Beregningene av kostnad baserer seg på at man må godta data for effektivitet som i stor grad er basert på kontroversielle data. Forfatterne peker spesielt på at det ikke er gjort studier på den relative effektiviteten av iHAV-vaksine sammenlignet med immunglobulin.

ARTIKKEL B5 (SAGLIOCCA, BIANCO ET. AL) Den rapporterte 65% deltagelse og at 95% av “household contacts” ble vaksinert innen 7 dager viser at det er gjennomførbar å vaksinere mennesker i fare for å utvikle sekundærtillfelle av HAV-infeksjon. Forfatterne tror at kravet om blodprøve for å bli innrullert kan ha skremt enkelte fra å delta.

ARTIKKEL B6 (CROWCROFT ET.AL) Forfatterne mener at følgende grupper mennesker må vaksineres mot HAV som ledd i generell forebygging: Hemofili-pasienter, Hepatitt B og C pasienter, leverchirrosepasienter, intravenøse rusmisbrukere, menn som har sex med menn. HAV vaksine bør også brukes for å forebygge sekundærtillfeller og utbrudd så lenge menneskene i

risikogrupper (potensielle sekundærtilfeller) opplyses om at vaksinen må gis innen 7 dager etter eksponering. Humant normalt immunglobulin kan tilbys i tillegg til vaksine eller istedenfor vaksine der det har gått mer enn 7 dager fra sykdom hos primærtilfellet og hos dem som er i fare for betydelige komplikasjoner ved en HAV-infeksjon. Sistnevnte innbefatter mennesker >50 år, leversyke eller mennesker tidligere gjennomgått hepatitt B eller C. De som reiser til endemiske områder bør vaksineres. Immunglobulin er ikke lenger indisert for reisende.

7. Diskusjon

7.1 Søkestrategi (generelt)

Vi har benyttet tre anerkjente søkemotorer som til sammen inneholder mer enn 12 millioner oppføringer. Det er da selvsagt stor fare for å gå seg vill under prosessen med å velge mest relevante artikler. Ved å gjøre et primærsøk for å identifisere et stort antall relevante artikler forsøkte vi å identifisere søketermer som passer problemstillingen. Det endelige søket for problemstilling A) kunne derfor skje systematisk.

For spørsmålsstilling B) måtte vi lete opp relevante artikler fra referanselisten i en høyrelevant artikkel. Dette skyldes at termen "sekundærprofylakse" ikke gir mange treff i Medline. Vi fant etter lesing av en rekke abstracts ut at de fleste studiene som omtaler effekten av iHAV som sekundærprofylakse er store vaksinasjonsstudier der forekomsten av hepatitt A i vaksinert gruppe som regel reflekterer at pasienten var smittet ved vaksinasjonstidspunktet. Vi søkte derfor isolert på vaksinasjonsstudier med termen "effiacy" som bundet kriterie.

Utvalget av abstracts og artikler er et resultat av dels subjektive kriterier og personlig tolkning av hva en artikkels tittel betyr for innholdet. Vi kan derfor ikke utelukke at utvalget av abstracts og artikler kan være skjevt. Ved kontrollesing i anerkjent litteratur ser vi at de artiklene vi har tatt med i denne oppgaven alle er nevnt og relativt hyppig sitert. Dette kan man ta som et tegn på at artiklene har en god relevans for fagområdet.

7.2A Studienes kvalitet og svakheter

Spørsmålsstilling A

Studienes design og gjennomføring kan evalueres etter noen enkle kriterier (Figur 2). Nedenfor omtales disse kriteriene punkt for punkt. For å forenkle teksten er de fire artiklene nevnt som "A1", "A2" og "A3" etter rekkefølgen i pkt. 6.1A.

Krav til randomisering: I A1 ble det ikke gjort fullgod randomisering. I Vaksinegruppen ble pasienter som fikk vaksine eller placebo randomisert og blindet, men vaksinegruppen og Ig-

gruppen ble ikke randomisert. Injeksjonene ble satt på forskjellige steder (overarm eller setemusklatur), noe som teoretisk kan gi ulik absorpsjon. A2 og A3 var godt randomisert, slik vi tolker teksten.

Kontroll av gruppenes likhet: I A1 var det ikke like grupper ved oppstart av studien (alder og kjønn og (antall)). I A2 og A3 var det en rimelig god kontroll av gruppenes likhet.

Likhet i behandling (bortsett fra selve tiltaket): I A1 var det forskjeller i hvordan blodprøver ble tatt. I A2 og A3 ble injeksjonene satt ulikt sted på kroppen avhengig av hvilken gruppe forsøkspersonen tilhørte.

Blinding: Ingen av studiene har gjennomført en strikt blinding av både deltagere, helsearbeidere og forskerne.

7.2B Studienes kvalitet og svakheter

Spørsmålsstilling B

Studienes design og gjennomføring kan evalueres etter noen enkle kriterier (Figur 2). Nedenfor omtales disse kriteriene punkt for punkt. For å forenkle teksten er de fire artiklene nevnt som "B1", "B2" og "B3" etter rekkefølgen i pkt. 6.1B.

Krav til randomisering: De inkluderte i B1, B2 og B3 var godt randomisert, slik vi tolker artiklene.

Kontroll av gruppenes likhet: I B1, B2 og B3 var det ingen forskjeller i kjønn, alder eller andre forhold mellom gruppene. De andre studiene er dels kohort-studier og delt meta-analyse og ren beskrivende studier som ikke følger samme krav til design.

Likhet i behandling (bortsett fra selve tiltaket): I B1, B2 og B3 ser det ut som det for øvrig var likhet.

Blinding: B1 og B2 gjennomførte blinding. Ingen dobbelt blinding.

7.3 Studienes bruk av statistikk

Vi har ikke etterprøvet artiklenes bruk av statistikk i detalj. Alle artiklene oppgir p-verdier og hva slags type statistisk test man har bruk for sammenlikning av gruppene. Det er generelt enkelt å se hva slags metode som er brukt i alle de 6 utvalgte artiklene - og om det utfra disse er forskjell mellom gruppene.

7.4 Studienes resultater og konklusjoner

Spørsmålsstilling A

- De tre utvalgte randomiserte kontrollerte studiene ser på antistoffrespons i 3 ulike grupper og er ganske like i design. For enkelhets skyld har vi laget en tabell over studienes gruppeoppdeling, og hva forsøkspersonene ble behandlet med. (Immunoglobulin er forkortet til Ig.)

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
RCT 1	Ig	Placebo	iHAV
RCT 2	Ig	Ig + iHAV	iHAV
RCT 3	Ig	Ig + iHAV	iHAV

- Ig gir i følge disse studiene rask men kun kortvarig beskyttelse mot hepatit A, men er en kostbar metode og beheftet med en teoretisk smitterisiko fordi immunoglobulin er fremstilt fra humant serum i områder der det er stor hyppighet av infeksjonssykdommer.
- Vaksine (iHAV) gir ikke effektiv beskyttelse før etter ca 1 uke, men deretter langvarig beskyttelse (>5 år) i tilstrekkelig grad forutsatt at det er gitt en boosterdose innen 6-12 måneder.
- Ig og vaksine (iHAV) er tenkt å kombinere rask effekt (Ig) med langvarig immunitet (vaksine). Et problem kan være at Ig hemmer kroppens immunrespons på vaksinen slik at vaksineeffekten blir svakere over tid. Dette finner man i studiene (A2 og A3), men reduksjonen i antistoffnivå sammenlignet med tilsvarende hos dem som kun vaksineres tolkes som ikke klinisk betydningsfull. Dette fordi de målte antistoffverdiene er høyere

enn det som erfaringsmessig gir varig immunitet. Immunglobulin er for øvrig et dyrt preparat fordi det må fremstilles fra blodgiveres serum i endemiske områder.

Spørsmålsstilling B

Sagliacco et.al konkluderer med at iHAV alene kan gi tilstrekkelig sekundærprofylaktisk virkning (NNT=18). Imidlertid viser resultater fra store vaksinasjonsstudier at det er et antall sekundærtilfeller også i grupper av vaksinerte. Werzberg et. Al fant hele 7 sekundærtilfeller i en gruppe på 519 vaksinerte barn og Sagliacoo et.al rapporterer i en ny studie 5 sekundærtilfeller av 495 smitteutsatte mennesker i en studie som er designet for å evaluere sekundærprofylakse med iHAV.

Tre av de seks studiene vi har benyttet (B1-B3) er randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekten av inaktivert virus vaksine mot hepatitt A infeksjon. Relevant for vår problemstilling er altså at forfatterne oppgir interessante detaljer om forekomsten av klinisk infeksjon i de ulike gruppene i tiden etter vaksinasjonstidspunktet. Kort sammenfattet er funnene slik:

B1: Det var 12 sekundærtilfeller blant 207 i den ikke vaksinerte gruppen, og 2 sekundærtilfeller blant de 197 i den vaksinerte gruppen.

B2: Før 21 dager var gått var det syv tilfeller av HAV-infeksjon i den vaksinerte gruppen og tre tilfeller i placebogruppen.

B3: De to tilfellene av HAV-infeksjon i den vaksinerte gruppen skjedde henholdsvis 257 og 267 dager etter vaksinasjon og var derfor ikke sekundærtilfeller, men mennesker som ikke fikk fullgod immunitet.

Studie B5 er den siste publiserte studien om sekundærprofylakse med vaksine. Selv om hovedproblemstillingen i denne studien er gjennomførbarhet (feasibility) av vaksine som sekundærprofylakse rapporterer forfatterne også forekomsten av sekundær HAV-infeksjon:

B5: 6 tilfeller (1.2%; 95% CI: 0.2-3.2) var sekundærttilfeller (5 av disse ble identifisert 14 dager etter vaksinasjon og 1 tilfelle etter 45 dager).

I de fire studiene som rapporterer frekvens av sekundærttilfeller i en vaksinert gruppe er altså forekomsten slik:

- **B1: 2 av 197 var sekundærttilfeller tross vaksinasjon**
- **B2: 7 av 519 var sekundærttilfeller tross vaksinasjon (barn)**
- **B5: 6 av 495 var sekundærttilfeller tross vaksinasjon**

Dette tolker vi slik at vaksine ikke har like god effekt som sekundærprofylakse som primærprofylakse. I hvilken grad de infiserte var vaksinert langt ut i inkubasjonstiden er det ikke gjort rede for i vaksinasjonsstudiene. I hvilken grad feilaktig injeksjonsteknikk eller liknende kan ha medført for dårlig vaksinasjonseffekt er heller ikke diskutert. Det er derfor vanskelig å slutte av rapportene om sekundærttilfellene skyldes for sen eller manglende vaksinasjon. Det er kjent at barn kan ha subklinisk ineksjon, og funnet av 7 hepatitt A tilfeller innen 14 dager etter vaksinering av barn kan med noe sannsynlighet skyldes at deres begynnende sykdomsutvikling ikke var erkjent for personellet som vaksinerte. På den annen side: - dersom disse 7 var smittet kort tid før vaksinasjon ville funnet kunne mistolkes dithen at vaksinen ikke beskytter effektivt nok som sekundærprofylakse.

Tross tvil om i hvilken grad de rapporterte tilfellene av hepatitt A i grupper av nylig vaksinerte kan tilskrives dårlig sekundærprofylaktisk virkning eller andre forhold, trekker flere artikler de senere årene frem at vaksine er god nok sekundærprofylakse. Crowcroft og medarbeidere ²¹ mener at vaksinen bør brukes for å forebygge sekundærttilfeller og utbrudd så lenge menneskene i risikogrupper (potensielle sekundærttilfeller) opplyses om at de må vaksineres inne 7 dager etter eksponering. De mener videre at immunglobulin kan tilbys i tillegg til vaksine eller istedenfor vaksine der det har gått mer enn 7 dager fra sykdom hos primærttilfellet og hos dem som er i fare for betydelige komplikasjoner (mennesker >50 år, leversyke eller mennesker tidligere gjennomgått hepatitt B eller C).

Immunglobulin har lenge vært benyttet til forebygging av sekundærtilfeller av hepatitt A. Dersom injeksjon gis før eller umiddelbart etter smitteeksponering rapporteres 90% effektivitet. Dersom immunglobulin gis i inkubasjonstiden er det rapportert mildere sykdomsbilde og eventuelt subklinisk infeksjon ²². I hvilken grad sekundærtilfeller forekommer etter immunglobulininjeksjon er det vanskelig å finne gode data på, men flere forfattere omtaler tiltaket som effektivt. I et forsøk fra 1983 fant Hadler og medarbeidere at passiv immunisering i et barnehagemiljø av mulige sekundærtilfeller reduserte forekomsten av sykdom med 75-77% i og at utbruddets varighet i gjennomsnitt ble forkortet til ca. 2 uker. Gjennomsnittlig tid fra klinisk sykdom hos primærpatient til immuniseringstiltak var i de 91 barnehagene 17 dager. Det kan tyde på at passiv immunisering er effektivt også i inkubasjonstiden.

Når det gjelder å beskytte reisende til endemiske områder mot hepatitt er dette en problemstilling vi ikke tar for oss spesielt. Imidlertid legger vi merke til at samtlige artikler som omtaler dette er entydige i at vaksine nå skal benyttes som primærprofylakse.

8. Konklusjon

Spørsmålsstilling A) Hva viser publiserte forskningsresultater om immunitet etter de tre typene tiltak.

De tre utvalgte randomiserte kontrollerte studiene rapporterer at antistoffnivået er tilstrekkelig høyt etter vaksine, og også etter vaksine i kombinasjon med immunglobulin. I siste tilfelle er boosterdose nødvendig på et tidligere tidspunkt for å sikre varig immunitet. Immunglobulin alene gir rask beskyttelse – men beskytter ikke godt over lengre tid enn 3-6 måneder.

Spørsmålsstilling B) Er inaktivert HAV vaksine (iHAV) et effektivt tiltak for å forhindre sekundærtilfeller av hepatitt A infeksjon?

Det er ikke gjort noen studie som direkte sammenligner effekten av vaksine og immunglobulin mot sekundærtilfeller av hepatitt A. I hvilken grad man skal kunne anbefale iHAV som sekundærprofylaktisk behandling alene vil måtte være avhengig av kjennskap til sannsynlig smittetidspunkt (og pasientens helsetilstand).

Ut fra måling av antistoffkonsentrasjon (problemstilling A) vet man at vaksine ikke gir effektiv beskyttelse før etter ca. en uke fra administrasjons-tidspunkt. HAV kan gi klinisk sykdom allerede etter ca 2 ukers inkubasjonstid. Vaksine alene vil derfor trolig ikke kunne anbefales generelt som eneste sekundærprofylaktiske hos mennesker som har vært eksponert for smittet person for mer enn 7 dager siden. Ved usikkerhet om tidspunkt for smitteeksponering eller forsinket kontakt med helsevesenet vil det være redusert støtte for å gi vaksine alene som sekundærprofylakse.

Imunglobulin gir rask men kun kortvarig (opptil 6 måneder) beskyttelse dersom injeksjonen gis før eller umiddelbart etter smitte²³. I flere studier rapporteres det mellom 80 og 90% beskyttelse²⁴. For mennesker som ikke bor i endemisk område vil immunglobulin trolig kunne være tilstrekkelig som eneste sekundærprofylaktiske tiltak. Dette gjelder spesielt for mennesker med

risiko for alvorlig sykdomsforløp eller komplikasjoner. Immunglobulin er også godt egnet når det har gått lang tid (1-4 uker) etter smittetidspunkt. Et stort problem med bruk av immunglobulin er at pasienten ikke er immun ved eventuell fremtidig reise til endemisk område. Menneskers reisevaner er ofte konstante og det kan tenkes at det er stor risiko for at smittede mennesker senere vil reise tilbake til endemiske områder. Velges immunglobulin bør det altså gis vaksine i ettertid for å sikre varig immunitet.

Som sekundærprofylakse til mennesker som bor i endemisk område og som er nylig utsatt for HAV-smitte bør det teoretisk gis en kombinasjon av Ig og iHAV siden dette gir både rask beskyttende effekt (Ig) og samtidig forholdsvis god immunitet i de påfølgende måneder og år (iHAV), forutsatt at det blir gitt en boosterdose av iHAV etter noen måneder. Problemet med denne tilnærmingen er den økte kostnaden sammenlignet med vaksinasjon alene. I praksis vil man nok derfor kunne anbefale vaksinasjon alene dersom kriterier rundt tidsforløp og helsetilstand hos den smitteutsatte er oppfylt²⁵. Vaksinasjon gir rimelig rask beskyttende effekt og sikrer samtidig langvarig immunitet. Sistnevnte fordel må vektlegges tungt i endemiske områder.

9. Litteratur

- ¹ MacCallum, FO. Homologous serum jaundice. Lancet, 1947
- ² Feinstone SM, Kapikan AZ, Purcelli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. Science, 1973
- ³ Tang YW; Wang JX; Xu ZY; Guo YF; Qian WH; Xu JX A serologically confirmed, case-control study, of a large outbreak of hepatitis A in China, associated with consumption of clams. Epidemiol Infect, 1991
- ⁴ URL www.who.org
- ⁵ Wheeler C; Vogt TM; Armstrong GL; Vaughan G; Weltman A; Nainan OV; Dato V; Xia G; Waller K; Amon J; Lee TM. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. N Engl J Med, 2005
- ⁶ URL <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index1.html>
- ⁷ Hutin YJ; Pool V; Cramer EH; Nainan OV; Weth J; Williams IT; Goldstein ST; Gensheimer KF; Bell BP; Shapiro CN; Alter MJ; Margolis HS. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepatitis A Investigation Team. N Engl J Med, 1999
- ⁸ Smittevernhandboken, PDA-versjonen, side 46 (oppdatert innhold i 2003)
- ⁹ URL www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index3.html
- ¹⁰ URL www.who.org
- ¹¹ URL www.felleskatalogen.no (Havrix – produktgenskaper under preparatomtale)
- ¹² Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, Esposito C, Buonocore S, Pierri P, Mele A. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Lancet, 1999
- ¹³ Shouval D, Ashur Y, Adler R, Lewis JA, Armstrong ME, Davide JP, McGuire B, Kuter B, Brown L, Miller W, et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. Vaccine, 1993
- ¹⁴ Walter EB, Hornick RB, Poland GA, Tucker R, Bland CL, Clements DA, Rhamstine CC, Jacobson RM, Brown L, Gress JO, Harris KE, Wiens BL, Nalin DR. Concurrent administration of inactivated hepatitis A vaccine with immune globulin in healthy adults. Vaccine, 1999
- ¹⁵ Leentvaar-Kuijpers A, Coutinho RA, Brulein V, Safary A. Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A. Vaccine, 1992

-
- ¹⁶ Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, Esposito C, Buonocore S, Pierri P, Mele A. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet*, 1999
- ¹⁷ Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, Miller W, Shouval D, Wiens B, Calandra G, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*, 1992
- ¹⁸ Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, Suntayakorn S, Suknuntapong T, Safary A, Tang DB, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*, 1994
- ¹⁹ Pechevis M, Khoshnood B, Buteau L, Durand I, Piquard Y, Lafuma A. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection. *Vaccine*, 2003
- ²⁰ Sagliocca L, Bianco E, Amoroso P, Quarto M, Richichi I, Tosti ME, Carannante N, Chironna M, Chiriaco P, Di Bari G, Lopalco P, Resta F, Santantonio T, Tantimonaco G, Mele A. Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection. *Vaccine*, 2005
- ²¹ Crowcroft NS, Walsh B, Davison KL, Gungabissoon U; PHLS Advisory Committee on Vaccination and Immunisation. Guidelines for the control of hepatitis A virus infection. *Commun Dis Public Health*, 2001
- ²² Stapleton JT. Passive immunization against hepatitis A. *Vaccine*, 1992
- ²³ Conrad ME, Lemon SM. Prevention of endemic icteric viral hepatitis by administration of immune serum gamma globulin. *J Infect Dis*, 1987
- ²⁴ Winokur PL, Stapleton JT. Immunoglobulin prophylaxis for hepatitis A. *Clin Infect Dis*, 1992
- ²⁵ Delwaide J. Postexposure management of hepatitis A, B or C: treatment, postexposure prophylaxis and recommendations. *Acta Gastroenterol Belg*, 2003